UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1942 N° 6

Essais de Thérapeutique et de Prophylaxie de la Peste Humaine par le Sulfathiazol (2090. R.P.)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 13 Mai 1942

par

DELANOË GUY

Né le 4 Mai 1916 à MAZAGAN (Maroc)

JURY

MM. LEBON, *Professeur de Clinique thérapeutique médicale*..... Président

SARROUY, *Agrégé* (Médecine).....

THIODET, *Agrégé* (Médecine)..... } Juges

MANCEAUX, *chargé des fonctions d'Agrégé*..

Imprimerie S. CRESCENZO 8, Rue Drouillet - ALGER Nord-Africaine

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1942 N° 6

Essais de Thérapeutique et de Prophylaxie de la Peste Humaine par le Sulfathiazol (2090. R.P.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 13 Mai 1942

par

DELANOË GUY

Né le 4 Mai 1916 à MAZAGAN (Maroc)

JURY

MM. LEBON, *Professeur de Clinique thérapeutique médicale*..... Président

SARROUY, *Agrégé* (Médecine)..... Juges

THIODET, *Agrégé* (Médecine)..... Juges

MANCEAUX, *chargé des fonctions d'Agrégé*.. Juges

Imprimerie S. CRESCENZO 8, Rue Drouillet - ALGER Nord-Africaine

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. LEBON (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Doyen honoraire	LEBLANC (✻, ⚷, I. ✪).
Assesseur	CABANES (✻, ⚷, I. ✪).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Histologie et Embryologie	BENOIT (I. ✪).
Clinique gynécologique	CABANES (✻, ⚷, I. ✪).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Chimie biologique et médicale	ETTORI (A. ✪).
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ✪, ⚙, O. ✻).
Hygiène, hydrologie et climatologie	GIBERTON (A. ✪).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. ✻. ⚷, I. ✪).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚷, I. ✪).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ✪).
Pharmacie	MUSSO (✻, I. ✪).
Clinique psychiâtrique	POROT (I. ✪).
Physique médicale	PORTES (✻, ⚷, I. ✪).
Clinique de maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (✻, ⚷, I. ✪).
Anatomie	DE RIBET (✻, ⚷, I. ✪).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (✻, ⚷).
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (✻, ⚷, I. ✪).
Clinique ophtalmologique	TOULANT (✻, ⚷, I. ✪).
Physiologie	TOURNADE (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Médecine légale	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Bactériologie	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (✻, ⚷, I. ✪).
M. COURRIER (✻, ⚷, I. ✪).
M. GILLOT (I. ✪).
M. LEBLANC (✻, ⚷, I. ✪).
WEBER (✻, ⚷, I. ✪).
PINOY (✻, I. ✪).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. HOUEL (✻, ⚷, I. ✪), agrégé pérennisé (Obstétrique).
M. FERRARI (✻, I. ✪). agrégé (Chirurgie)

AGREGES

Accouchements	MM. JAHIER.
Médecine	LACROIX (A. ✪).
	THIODET (⚷).
	N...
Histologie	KEHL.
Chirurgie	CURTILLET.
	GOINARD.
	SABADINI (A. ✪).
Anatomie pathologique	N...
Anatomie	N...
Chimie médicale	N...
Histoire naturelle pharmaceutique	ROQUES (A. ✪).
Physiologie	N...
Pharmacie	MONNET.

AGREGES LIBRES

Physiologie	MM. BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. ✪).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542710_0021

Je dédie cette thèse....

A MES PARENTS, TOUS DEUX MEDECINS

à qui je dois tout.

Ils ont toujours été devant mes yeux le vivant et haut exemple de probité et d'amour de notre profession, auxquels j'aspire.

A MA FEMME BIEN-AIMEE,

mon soutien et ma joie de vivre.

A MES ENFANTS CHERIS

JEAN-YVES et NELCYA.

A MON FRERE

Qu'il trouve ici l'assurance de ma très fidèle affection.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LEBON

Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie
Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale.

Il a bien voulu accepter de présider notre thèse.

Qu'il trouve ici l'hommage de notre très sincère gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur SARROUY

Professeur de Clinique Médicale
et d'Hygiène infantile

Monsieur le Professeur Agrégé THIODET

Agrégé de Médecine

Monsieur le Docteur MANCEAUX

Chargé des fonctions d'Agrégé de Médecine

A Monsieur le Professeur Ed. SERGENT

Directeur de l'Institut Pasteur d'Alger

Hommage respectueux et infiniment reconnaissant.

À NOS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Stage

1935-1936

M. Lenormand, *Chirurgien de l'Hôpital Cochin.*

M. Carnot, *Médecin de l'Hôtel-Dieu.*

1936-1937

M. Lœper, *Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.*

M. Chevassu, *Urologiste de l'Hôpital Cochin.*

M. Bezançon, *Médecin de l'Hôpital Laënnec.*

Externat

1938-1939

Dr. Raymond Grégoire, in memoriam. *Chirurgien de l'Hôpital Saint-Antoine.*

Dr. Robert Debré, *Médecin de l'Hôpital Hérold Professeur de Bactériologie à la Faculté.*

A Monsieur le Docteur Paul BARRE

Médecin-Chef du Service de Médecine-Hommes et des Contagieux à l'Hôpital Jules Mauran de Casablanca

Qu'il trouve ici, pour la sympathie qu'il m'a toujours manifestée et les conseils qu'il m'a prodigués, un faible témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Marcel VALETTE

Pendant un an, il me fit chaque jour profiter de sa précieuse et longue expérience clinique.

En respectueux hommage.

A MON AMI

le Docteur Jacques LEGENDRE

Par lui, j'ai su qu'un ami véritable est une douce chose.

A MON AMI ET COMPAGNON D'ETUDES

René GOLFAND

En souvenir des moments heureux et féconds de notre vie d'étudiant, où, ensemble, nous préparions les concours.

Meis Amicisque.

Essais de Thérapeutique

et de

Prophylaxie de la Peste Humaine

par le

Sulfathiazol (2090. R.P.)

Introduction

Un mal qui répand la terreur...
LA FONTAINE.

Au cours de l'année 1941, nous avons eu l'occasion d'observer et de traiter, à l'Hôpital Indigène « JULES MAURAN » *de Casablanca, 12 cas de peste bubonique.*

Malheureusement, nous n'avons pu traiter que 5 cas par le Sulfathiazol, le produit nous ayant manqué jusque là. Ce sont ces 5 cas que nous publions aujourd'hui.

Ils nous ont permis d'esquisser une nouvelle thérapeutique et une nouvelle prophylaxie de la peste par la simple administration de comprimés d'un corps sulfamidé. La gravité du fléau, la simplicité du traitement, tels furent les deux facteurs qui retinrent notre attention.

Dans un premier chapitre, intitulé « Etat actuel de la question » on trouvera une mise au point, à la lumière des travaux modernes de la question de la thérapeutique de la maladie 14 : Méthodes bio-

logiques : sérum et bactériophage, méthodes chimiothérapiques par les corps sulfamidés (Travaux de Durand, *de l'Institut Pasteur de Tananarive, de* Sokhey *et* Dikshit).

Dans un deuxième chapitre, nous retracerons brièvement l'épidémiologie de la maladie 14 à Casablanca, en 1941. Dans notre esprit, ce chapitre doit constituer le cadre dans lequel on devra situer les observations publiées au chapitre III.

Les deux derniers chapitres enfin contiennent la conclusion de notre thèse. Nous esquissons quelques règles sur la posologie du traitement, la conduite à tenir lorsque les difficultés surgissent, — la possibilité d'une prophylaxie nouvelle de la peste pulmonaire — prophylaxie d'ailleurs que l'on pourrait étendre à toutes les variétés de peste. Enfin, nous exprimons notre opinion sur la valeur de la nouvelle méthode, en la comparant à celle qui a fait ses preuves, à celle de Calmette, Yersin, Borrel, *à la sérothérapie antipesteuse.*

Chapitre Premier

Etat actuel de la question

1. - Le sérum antipesteux

Le sérum antipesteux, mis au point par Calmette, Yersin et Borrel, fut et reste encore la grande arme thérapeutique contre la maladie 14.

Les injections vaccinantes sont effectuées chez le cheval par la voie veineuse, tout d'abord avec les cultures tuées par un chauffage à 65° pendant 30 minutes, puis des cultures vivantes. Les cultures utilisées doivent être d'origine humaine, récentes et virulentes. On les obtient en gélose sur boîtes de Roux. On les émulsionne dans de l'eau physiologique après 3 jours d'étuve à 37°. On injecte tout d'abord dans la jugulaire 1/20 de boîte de culture tuée. Cette première injection détermine une fièvre élevée qui dure 48 heures environ ; puis, toutes les semaines, la dose est augmentée jusqu'à ce qu'on arrive à une culture d'une boîte entière. Quand le sérum présente des propriétés préventives nettes, on pratique les vaccinations avec des cultures vivantes, en observant la même gradation dans les quantités à injecter.

Pendant plus de 30 ans, le sérum de Yersin est resté la seule médication efficace contre la peste. Essayé pour la première fois en Chine (1896) par Yersin, il donna 24 guérisons sur 26 malades. Calmette et Salimbeni à Porto, essayèrent l'injection

intraveineuse de sérum, suivie de doses massives sous la peau, au début de la maladie. Ils ne perdirent que 7 malades sur 31 cas ayant présenté les symptômes les plus alarmants (A.P.P. 1899). Ce traitement a généralement donné de bons résultats dans la peste bubonique (65 % de guérisons avec le sérum de l'I.P. de Tananarive). Il s'est révélé, par contre, inefficace, dans les formes pulmonaires et septicémiques. La séroprophylaxie a également rendu de précieux services : on obtient une immunisation de 8 jours environ, en injectant 10 cc à un sujet contact. Ce laps de temps couvre donc la période d'incubation.

2. - Le Bactériophage

Nous devons ensuite citer les travaux de d'Hérelle, qui essaya avec succès le bactériophage dans quelques cas. Il est nécessaire qu'il soit très virulent. L'injection se fait en plein bubon (P.M. 1925). Couvy et Popoff (P.E. 1930) injectent, par voie sous-cutanée, puis dans le bubon un bactériophage très actif, c'est-à-dire susceptible de lyser de nombreux corps microbiens et se montrant ainsi fortement polyvalent. Couvy a discerné, en effet, l'existence de nombreux principes lyptiques, ayant chacun leur individualité et des propriétés spécifiques. Cette polyvalence, indispensable, s'obtient, soit par l'action d'un grand nombre de phages monovalents (Couvy), soit par la lyse, à l'aide d'un seul bactériophage, d'une forte proportion de corps microbiens de races différentes (Flu). Les injections faites le premier jour sont renouvelées le lendemain et, le troisième jour, on ne pratique qu'une seule injection par voie sous-cutanée. Les doses varient entre 2 et 3 centimètres cubes de bactériophage. Deux heures après l'injection dans le bubon, il a été donné d'observer des bacilles pesteux en état de lyse. Dans les formes septicémiques pures, le produit fut administré par voie veineuse, à raison d'une injection de 3 centimètres cubes par jour, renouvelée 3 jours de suite, le cas échéant.

Les résultats encourageants obtenus ont été contrôlés par Advier (P.E. 1933). Sur 35 pestes buboniques traitées, 20 guérirent. Toutes les pneumonies pesteuses succombèrent... Gilly (P.E. 1934) associe au bactériophage le sérum, en injectant d'abord par voie sous-cutanée une ampoule de bactériophage, puis 100 centimètres cubes de sérum antipesteux, moitié par voie intraveineuse, moitié par voie sous-cutanée.

Ces injections sont susceptibles de déterminer des réactions locales ou générales, surtout accusées dans les violentes septicémies. Pons (P.E. 1932) signale une bradycardie qui apparait alors que la température reste élevée, et qu'il attribue à une intoxication provoquée vraisemblablement par une lyse microbienne intense. Il observe également qu'il n'y a pas parallélisme entre la persistance du bactériophage chez le malade, et la marche de son affection. Girard (S.B., 1934-1935) isole, à Madagascar, un bactériophage chez des rats porteurs d'adénite chronique suppurée. Il trouve aussi un principe lytique semblable sur des lots de X. Cheopis capturées sur des rats.

3. - Les Sulfamides

CONSIDERATIONS GENERALES SUR LES SULFAMIDES

Que l'érysipèle et les infections streptococciques, que la méningite cérébro-spinale à méningocoques, que la blennorragie puissent, par l'ingestion de quelques comprimés d'une substance organique soufrée, voir leur évolution vers la guérison se produire en quelques jours, et leurs complications mortelles toujours retardées et souvent évitées, il s'agit là d'un des faits thérapeutiques les plus remarquables observés au cours de ces dernières années. Il semble bien que l'importance de la découverte puisse être comparée à celle d'Ehrlich lorsque, au début du siècle, il reconut l'action spécifique antiparasitaire des arsénobenzènes.

Aussi bien la découverte venait à son heure... Le sérum antiméningococcique avait cessé d'être véritablement efficace. La vaccinothérapie se révélait défaillante.

Avant 1935, la chimiothérapie des maladies infectieuses n'existait pour ainsi dire pas.

Certains sels organiques d'or, doués d'une acti-

vité certaine dans les infections expérimentales, avaient bien été utilisés contre les streptococcies, mais par suite de leur toxicité, il fallut en abandonner l'emploi. Les composés arsenicaux, très efficaces sur les protozaires, qui avaient fait l'objet d'essais entrepris, en particulier, contre les infections streptococciques, aboutirent dans la plupart des cas à des échecs. D'autre corps avaient été préconisés pour leurs propriétés antibactériennes : antistreptococciques (Sulfate de cuivre) antigonococciques (sels d'acridine), antipneumococciques (dérivés de la cupréine). Les résultats inconstants de ces diverses chimiothérapies ne permirent pas de leur attribuer une action spécifique.

Une ère nouvelle devait s'ouvrir avec Domagk, qui publiait le 15 Février 1935, dans la Deutsche medizinische Wochenschrift les résultats surprenants qu'il avait obtenus, sur des souris infectées par des doses mortelles d'une souche virulente de streptocoques, à l'aide d'un colorant azoïque diaminé, la carboxylsulfamidochrysoïdine, ou prontosil. Ces corps offraient un très faible coefficient chimiothérapique (C/T ou rapport entre la dose curative, et la dose toxique).

Dès que cette propriété fondamentale fut connue, la chimiothérapie antibactérienne fit des progrès très rapides. La même année, en effet, J. et Mme Tréfouel, F. Nitti et D. Bovet, dans le laboratoire de Fourneau, à l'Institut Pasteur, montrèrent que l'élément actif du médicament n'était pas le colorant, mais une autre partie du composé, un corps

soufré, la para-amino-benzène sulfamide, incolore (corps 1162 F.)

La coupure d'avec le noyau coloré, réalisée in vitro par la cystéine, s'effectue également in vivo, en sorte que le 1162 F. est actuellement considéré comme un des vecteurs essentiels de l'activité antibactérienne. Cependant, la fonction azoïque, ou colorée, interviendrait également, en fixant le sulfamide dans les points où l'action antiinfectieuse de ce dernier doit s'exercer, et ceci, en raison de l'électivité tinctoriale des microbes et du tissu réticulo-endothélial. En partant du noyau du 1162 F. on a cherché à obtenir des molécules complexes, douées d'un meilleur coefficient thérapeutique et d'une plus grande polyvalence. C'est ainsi que Ewins et Philipps obtinrent des amides de l'acide p. amino benzène sulfonique dérivant, non de l'ammoniaque, mais d'amines organiques (aminopyridine en particulier). C'est à ce groupe qu'appartient le corps 693 qui est l'α (p. amino-benzène-sulfamido) pyridine, ou sulfapyridine. Le prontosil, le 1162 F. et le corps 693 sont les plus connus et les plus répandus des sulfamidés. Nous n'avons pas l'intention d'indiquer ici toutes les applications qui en ont été faites. Bornons-nous à dire que d'innombrables travaux ont été faits sur cette question, et que 3 bactéries surtout se sont révélées particulièrement sensibles à l'action de la sulfamide : le streptocoque — le gonocoque et le méningocoque.

PREMIERES APPLICATIONS A LA MALADIE 14

Il était naturel, devant la polyvalence de ces corps que l'on pensât au b. de YERSIN. Mais l'application des corps sulfamidés à la maladie 14 est de date relativement récente ; pour cette raison, et aussi par suite des circonstances actuelles, il nous a été impossible de réunir une importante documentation sur cette question.

Cependant, des essais encourageants ont déjà été faits au laboratoire et en clinique. En voici un aperçu.

CARMAN, le premier, en 1938, traite par le Prontosil en Afrique Orientale 6 cas de peste avec 3 guérisons, et croit à l'efficacité du médicament (Afr. Med. Jour. Févr. 1938). VINE a utilisé au Nilgiris le même Prontosil. Ses 3 cas ont guéri. Il signale le fait sans en tirer de conclusion. H. SCHUTZE a utilisé, pour ses expériences sur le rat et la souris, le 693, la Soluseptazine, et un corps qu'il désigne sous le nom de Sulfone. Ses expériences montrent pour ces 3 médicaments une activité contre le bacille pesteux certaine, mais tout à fait insuffisante quand l'administration en est faite en 1 fois ou en 2 fois, par voie sous-cutanée ou par ingestion, avant l'inoculation infectante, ou en même temps qu'elle. Les résultats sont bien meilleurs lorsqu'aux modes précédentes d'administration, on ajoute l'absorption du médicament par

voie buccale, dans le pain ou l'eau de boisson, pendant plusieurs jours après l'infection.

Dans ces conditions, la Sulfone protège incomplètement la souris (4 souris sur 6 — et 8 sur 12) pas du tout le rat (0 sur 12). La Soluseptazine ne permet la survie que de 2 souris sur 18.

Le 693 est plus actif, puisqu'il sauve 12 souris sur 12 et 11 rats sur 12. Mais il faut tenir compte de ce que la dose infectante, la même pour les animaux et pour les témoins, est un peu faible, puisque ne meurent que 2 souris témoins sur 12, et 2 rats également sur 12.

Les essais de Durand (Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis, 1er Mars 1939) portent seulement sur la souris et sur le 693. Il s'agit de 3 séries d'expériences, entreprises après une période préliminaire pendant laquelle les souris s'habituaient à absorber le 693 qu'on avait incorporé à leur nourriture à des doses de 1,5 mg à 2,25 mg par gramme de souris et par jour (doses fortes) sauf pour une partie de la 3me série où l'ingestion n'a été que de 0,4 à 0,5 mg par gr. de souris et par jour (doses faibles). La différence la plus importante est que, tandis que l'administration du médicament était continuée pendant 8 jours et 6 jours, dans les 1re et 3me séries, elle l'a été de 17 jours dans la seconde. L'étude des différences de comportement des animaux ayant reçu des doses différentes a d'abord permis de conclure que la quantité de 693 ingérée à une extrême importance, la protection croissant ou diminuant plus vite que les quantités administrées. C'est là un fait dont il y aura lieu de tenir compte éven-

tuellement dans la posologie du 693 chez l'homme qu'on voudra protéger contre la peste, ou guérir de cette affection. Voici la conclusion de ce travail.

Le 693 a été bien supporté par nos souris qui ont ingéré environ 2 milligrammes du produit par gramme d'animal et par jour. Inoculées de bacilles pesteux, le 5e ou le 6e jour de ce traitement, qui a continué 6 à 17 jours, elles ont été protégées contre au moins 10.000 doses mortelles. Celles qui ont reçu de 20.000 à 300.000 doses mortelles ont presque toutes succombé, mais presque toutes ont été stérilisées, si bien que le bacille pesteux n'a pu être retrouvé dans leur organisme par le microscope, les cultures ou les inoculations(1). Si l'ingestion médicamenteuse journalière tombe au quart de ce que nous avons indiqué l'action protectrice ne s'exerce plus qu'imparfaitement, même sur 300 doses mortelles, et l'action stérilisante n'est plus qu'ébauchée.

La plupart des souris sauvées par le 693 de l'infection pesteuse ont acquis une immunité notable contre cette affection, immunité d'autant plus forte que l'injection infectante première a été plus importante. Il ne parait donc pas que le 693 ait privé de leur pouvoir antigénique les bacilles pesteux de la virulence desquels il a protégé nos souris.

Les résultats expérimentaux obtenus ne peuvent

(1) Nous remarquerons des faits analogues dans l'observation n° 2 que nous publions. Dans l'observation n° 1, le cobaye inoculé par voie péritonéale est mort de peste, mais ici le malade n'avait reçu que 57 gr. de Sulfathiazol contre 146,50 grs. de l'observation n° 2. On voit l'importance de la dose *totale* dans la thérapeutique sulfamidée.

qu'encourager à utiliser le 693 pour la prophylaxie de la peste chez l'homme et même pour le traitement de la maladie, à condition d'employer des doses suffisantes et suffisamment prolongées.

Presque à la même époque, à Madagascar, des essais étaient faits sur des cas de peste humaine bubonique et pulmonaire à l'aide des corps 1162 F. ou 693, avec ou sans sérothérapie associée (Extrait du rapport annuel de l'Institut Pasteur de Tananarive — 1939). Voici les conclusions de ce travail.

A) Peste Bubonique.

1° Dans la peste bubonique, les 693 M et B et le 1162 F. ont une efficacité qui peut être comparée à celle du sérum antipesteux local. Ces deux sulfamidés ont à leur actif des guérisons sans que le sérum leur ait été associé.

2° Chez les malades décédés malgré le traitement sulfamidé, nous sommes toujours parvenus à déceler un bacille pesteux virulent dans les organes après la mort, bien que nombre de germes apparaissent, comme chez le cobaye, profondément modifiés dans leur morphologie, notamment dans les bubons. (Ici aussi, par conséquent on note l'ébauche de stérilisation). Les doses administrées, eu égard à la gravité de l'affection ont été notablement plus élevées que celles prescrites dans les autres maladies. Il a été donné, chez l'adulte, 6, 8, voire 10 grammes par jour, sans symptôme d'intoxication. Chez l'enfant, qui fait souvent des formes très graves d'emblée, il n'a été obtenu qu'un seul succès sur 4 cas traités.

En outre les auteurs estiment que le traitement par le 693 doit être poursuivi au moins 10 jours après la cessation de la fièvre. Il doit être repris si la température remonte légèrement, annonçant une rechute. Il agit alors très efficacement.

Nous nous sommes étendus sur ces diverses considérations, car il s'agit là de la seule documentation détaillée que nous possédions sur la sulfamidothérapie dans la peste *humaine* bubonique, lorsque nous avons nous-même entrepris de traiter nos pesteux par le corps 2090 R.P.

B) Peste Pulmonaire.

Echec absolu du 693 dans 8 cas traités après atteinte pulmonaire franche. F. Estrade est arrivé à administrer 31 grammes de 693 à un malade, sans retarder l'évolution inexorable qui n'a pas dépassé 2 jours.

Mais si le 693 ne peut rien sur la pneumonie pesteuse franche, déclarée — peut-être, par contre, les sulfamides vont-ils constituer dans la prévention de la peste pulmonaire, une arme nouvelle, à la fois plus efficace et plus aisément maniable que le sérum. Au laboratoire, lorsqu'on applique le traitement sulfamidé aussitôt après l'injection intratrachéale de bacilles pesteux, le cobaye ne fait pas de pneumonie pesteuse. Entrepris pendant l'incubation, le traitement sulfamidé s'est montré efficace là où le sérum s'était de tout temps révélé impuissant. Nous citerons ici, in extenso, une observation de prophylaxie humaine de peste pulmonaire tirée de ce rapport, intéressante à plus d'un titre, et en particulier parce que nous avons eu un

cas cliniquement assez semblable (observation n° 4) mais où, malheureusement nous n'avons pas pu faire les examens de laboratoire qui nous auraient permis d'affirmer, à coup sûr, avoir pu, grâce au Sulfathiazol, juguler et faire en quelque sorte avorter une peste pulmonaire.

« Chez une femme contact de son mari mort de pneumonie pesteuse, il est constaté, dans la soirée, une élévation thermique avec 38°3. Immédiatement mise au traitement par le 693 (4 grammes dans la nuit dont 2 en injections) la température était tombée le lendemain matin, à 36°3. On demande alors à la malade de cracher, et c'est cette salive, d'aspect banal, aussi bien macroscopiquement que microscopiquement, qui tuait de peste aiguë en 4 jours un cobaye inoculé sur peau rasée.

Mais il y a plus, et l'intérêt de cette observation dépasse de beaucoup le cadre des essais de prévention de la peste pulmonaire par les sulfamides dans lequel elle devait nécessairement se situer.

En effet une série d'inoculations de la salive de cette femme, faites au cours des 30 jours ayant suivi la mort de son mari, démontra que le bacille pesteux n'avait pas disparu après une cure de 693, composée de 11 gr. seulement, du 2 au 13 Novembre. La salive du 16 Novembre, celle du 21, celle du 27, enfin le mucus rhino-pharyngé le 1er Décembre, contenaient encore du bacille pesteux, mais, fait capital, on pouvait parallèlement suivre l'atténuation progressive de la virulence du germe, qui, à compter du 16 Novembre ne tua plus le cobaye que par voie sous-cutanée, pour ne plus tuer que

la souris lors du prélèvement dans le rhino-pharynx.

En résumé, il faut retenir ici l'action du 693 qui, donné à titre préventif à un contact *indiscutablement contaminé,* par un bacille pesteux très virulent isolé de sa salive, a vraisemblablement concouru à éviter une atteinte de peste pulmonaire dont ce contact semblait immédiatement menacé.

Cette observation, concluent les auteurs, appelle désormais de nouvelles investigations chez les contacts de pesteux pulmonaires et septicémiques, — par la recherche systématique dans le mucus rhino-pharyngé du bacille spécifique avant l'éclosion de la maladie, — et la possibilité d'obtenir ainsi des précisions sur la valeur du traitement préventif par les sulfamidés que, sans plus tarder, il est indispensable de prescrire à tous ceux qui auront assisté sans précautions les pesteux pulmonaires et que les enquêtes révèleront avoir été les plus exposés.

Mais surtout, ces recherches nous renseigneront sur l'éventualité de *cracheurs sains* de bacilles pesteux qui ne manquera pas d'être évoquée à la lecture de notre observation.

«En résumé, comme le laissait pressentir Durand, après ses expériences sur les souris avec le 693, et nous-même après nos essais sur le cobaye, les sulfamidés, et parmi eux le 693 et le 1162 F. ont fait leurs preuves dans le traitement de la peste bubonique. Ils sont, au même titre que le sérum, impuissants à modifier le cours fatal de la pneumonie pesteuse primitive franchement déclarée, mais sont susceptibles d'agir à titre préventif chez ceux qui ont été soumis aux risques de la contamination ».

CONSIDERATIONS GENERALES SUR LE SULFATHIAZOL

Le Sulfathiazol, ou 2090 R.P. est le plus récent des corps de la série des Sulfamidés introduit dans l'arsenal thérapeutique. Le Sulfathiazol dérive du p. amino-benzène sulfamide par substitution du noyau thiazol à un atome d'hydrogène de l'amine aromatique ; le thiazol tient ainsi la place de la pyridine du 693. Nous nous bornerons ici à faire quelques remarques sur les qualités de ce nouveau corps :

Sa solubilité est 3 fois plus grande que celle de la sulfapyridine.

Le produit ne s'accumule pas dans l'organisme.

Le sulfathiazol circule dans l'organisme sans coupure, c'est-à-dire sans revenir à l'état de p.amino-benzène sulfamide ; il conserve donc le noyau thiazol, ceci explique sans doute ses propriétés thérapeutiques particulières. Il faut souligner le fait que le sulfathiazol, dans l'organisme, donne très peu de dérivés conjugués (trois fois moins environ que le 1162 F.) Ce fait est important car la molécule est plus active et *moins toxique* à l'état libre qu'à l'état conjugué. De là vient peut-être *la remarquable tolérance de l'organisme pour ce corps, principale qualité de cette série.* Au reste, la toxicité expérimentale du 2090 R.P. est plus faible que celle de la sulfapyridine.

80 à 95,5 % du produit sont éliminés par les urines.

Afin d'éviter la sursaturation et, parfois, l'apparition d'hématuries, il est de première importance surtout à doses massives, de faire absorber une importante quantité de liquides, et de *surveiller la diurèse.*

Les indications sont à peu près les mêmes que celles du 693. Signalons cependant quelques particularités : La façon dont l'organisme supporte le sulfathiazol a permis des techniques de traitement de la gonococcie particulièrement rapides. (Gate et Cuilleret - Miescher).

Il semble que dans la colibacillose le sulfathiazol ait un intérêt spécial en raison de la rapidité et de la constance de ses résultats. Les travaux expérimentaux donnent un certain espoir quant à l'action antistaphylococcique du sulfathiazol. Ceci a un intérêt spécial du fait de la résistance habituelle des infections staphylococciques aux sulfamidés. Spink et Hansen traitant 15 staphylococcémies, obtinrent 15 guérisons.

ACTIVITE DU SULFATHIAZOL CONTRE LE BACILLE DE YERSIN

Devant un corps dont la tolérance par l'organisme est telle qu'il permet l'absoption de doses massives, dont la polyvalence semble au moins égale à celle du 693 il était naturel que l'on pensât à l'utiliser dans l'infection pesteuse. Nous devons dire ici que c'est à l'automne 1940, à un cours de médecine coloniale du Docteur Benhamou, médecin des Hôpitaux d'Alger, que nous avons entendu parler pour la première fois de l'action antipesteuse du sulfathiazol. Ce n'est que 8 mois après que nous eûmes nous-même l'occasion de vérifier, sur un cas de peste bubonique humaine, à Casablanca, l'efficacité du médicament dans cette affection. Entre temps, nous avions pu nous procurer un extrait d'un article de Sokhey et Dikshit paru dans « *The Lancet* » le 3/8/1940 :

« Sulfathiazol in bubonic plague ». Cet article nous avait intéressé au plus haut point, et nous avait décidé à utiliser, dès que nous le pourrions, le sulfathiazol dans le traitement de la peste. En voici un compte-rendu :

Sokhey et Dikshit ont essayé l'action du Sulfathiazol sur la peste expérimentale de la souris. Chez cet animal, on sait que la septicémie se développe de 48 à 72 heures après l'inoculation par voie sous-cutanée.

Les auteurs ont recherché quelle était l'activité curative du Sulfathiazol en l'absence et en présence

de septicémie pesteuse et ils ont commencé l'administration du médicament à 4 moments différents de l'infection 1re série, au moment de l'inoculation. 2e série : 24 heures après — 3e série : 48 heures après — 4e série : 72 heures après.

Vingt animaux furent utilisés dans chaque série.

Dans les 2 premières séries, c'est-à-dire avant l'installation de la septicémie, avec une dose de 10mg de Sulfathiazol 2 fois par jour pendant 10 jours, 80 pour cent des animaux survécurent. Les résultats furent encore meilleurs avec des doses de médicaments 2 fois plus élevées. Aux mêmes doses et au même stade de l'infection, la Sulfapyridine donne sensiblement les mêmes résultats.

Dans les 2 dernières séries, c'est-à-dire en présence de septicémie pesteuse, avec une dose de 20 mg de Sulfathiazol 2 fois par jour et pendant 10 jours, 80 % des souris infectées survécurent dans la série où le traitement commença 48 heures après l'inoculation, et 65 % dans la série où le traitement ne commença qu'au bout de 72 heures.

Avec une dose double de Sulfathiazol (40mg 2 fois par jour pendant 10 jours) les pourcentages de survies furent respectivement de 90 % et 80 %.

Ces résultats sont aussi bons que ceux obtenus avec le sérum antipesteux du Haffkine Institute.

En présence de septicémie, la Sulfapyridine se montre beaucoup moins active que le Sulfathiazol. Administrée aux mêmes doses que ce dernier (40mg 2 fois par jour) à des souris infectées depuis 48 heures, la Sulfapyridine ne donne que 10 % de

survie, même pourcentage pour les souris infectées depuis 72 heures.

Les auteurs concluent, en s'appuyant sur la très grande sensibilité de la souris au b. de YERSIN, que les résultats devraient même être meilleurs lorsque le traitement est appliqué à l'homme.

Nous avons essayé de savoir si des essais avaient été faits aux Etats-Unis, sur l'homme. Une lettre du Consulat des Etats-Unis à Casablanca, en date du 6 Décembre 1941 nous apprend que « le Directeur de la Santé Publique à WASHINGTON n'est au courant d'aucun rapport sur l'emploi du Sulfathiazol dans le traitement de la peste chez l'homme ».

Une autre lettre, datée du 26 Novembre 1941, en provenance du Rockfeller Institute de New-York (secrétariat du Dr. Alexis CARREL) fait allusion à des travaux expérimentaux faits en Egypte et aux Indes (Il s'agit sans doute du travail de SOKHEY et DIKSHIT de Bombay). Mais le Rockfeller Institute n'a aucune connaissance de travaux concernant la thérapeutique de la peste humaine par le corps 2090 R.P., en dépit d'une importante bibliographie.

Nous pensons donc qu'il est probable que nous sommes les premiers à avoir entrepris ces essais sur l'homme.

Conclusion

De ce qui précède, nous avons tiré un certain nombre d'enseignements pour guider notre traitement de la peste par le Sulfathiazol. Au cours des 5 observations qui vont suivre, nous avons toujours observé les directives suivantes :

1° Pour que nos observations conservent toute leur valeur, il fallait n'utiliser que le seul Sulfathiazol, éliminer complètement le sérum.

2° Administrer d'emblée des doses massives : 12,50 grs., parfois même 15 grs. par jour, puis suivre une posologie dégressive jusqu'à la défervescence complète (sauf le cas n° 3 où nous avons donné pendant 8 jours et chaque jour 12,50 grs.)

3° Fractionner les doses.

4° Faire boire abondamment (2 litres de lait par jour) et surveiller la diurèse.

5° En raison du rôle de certaines carences dans le déclenchement des accidents de la sulfamidothérapie, nous avons administré aux malades dont l'état général était gravement atteint de la vitamine C (Cas n° 2).

6° Par suite de l'action antipesteuse du p. aminobenzène sulfamide, nous avons utilisé ce corps in situ, pour le pansement des bubons, incisés après maturation. Nous avons employé ce corps en poudre, et ces pulvérisations du produit sulfamidé dans la plaie nous ont donné, on le verra, de bons résultats.

Chapitre II

Epidémiologie

Epidémiologie

Le dernier cas de peste diagnostiqué à Casablanca remonte à 1932, c'est-à-dire sensiblement 10 ans avant l'épidémie qui nous intéresse.

Pourquoi donc 1941 a-t-elle été marquée par une épidémie de peste ?

Il n'y a pas de peste humaine sans peste murine. C'est une règle à laquelle n'a pas échappé l'épidémie de 1941. Une importante épizootie murine fut en effet constatée à Casablanca en 1941.

Quelle en est l'origine et la cause ? Quelles sont les caractéristiques de l'épidémie humaine qui s'est, en quelque sorte, greffée sur l'épizootie murine ? Ce sont les deux points que nous allons brièvement voir, avant de donner les 5 observations sur lesquelles s'appuie notre travail.

1° Quelle est l'origine de l'épizootie murine ?

Deux faits très importants doivent retenir notre attention.

A) En Juin 1940, lors de l'armistice, et dans la période qui l'a suivie tous les navires de toutes nationalités, et de toutes provenances (Les Amériques, les Antilles, Dakar) et de tous chargements, qui faisaient route vers la France, se sont dirigés sur Casablanca. Ainsi, de très grandes quantités de navires ont afflué à Casablanca, débarquant, souvent sans contrôle sanitaire possible une énorme quan-

tité de marchandises les plus hétéroclites. En outre, les ports marocains avaient alors dans leurs magasins 2 années de récolte : 1939 et 1940, et de très bonnes récoltes. Il y avait donc là un véritable amoncellement de grains. Toutes circonstances qui favorisèrent la pullulation des rats.

B) Il y a eu, en Janvier et Février 1941, une très importante épizootie murine à Marrakech. Voici quelques chiffres officiels :

Décembre	1940	- Rats examinés :	324	- Rats pesteux :	5
Janvier	1941	- Rats examinés :	557	- Rats pesteux :	46
Février	1941	- Rats examinés :	1202	- Rats pesteux :	289

Or, les premiers rats pesteux capturés à Casablanca l'ont été au port, aux Docks-Silos, qui sont attenants au terminus du rail en provenance de Marrakech, et le 27 Janvier 1941. De plus, les ouvriers employés au déchargement de wagons en provenance de Marrakech s'accordaient à dire que ces wagons étaient pleins de rats qui sautaient à terre au fur et à mesure que les sacs étaient déchargés. En sorte que l'on pourrait retenir l'hypothèse suivante : Casablanca, grand port du Maroc, aurait, contrairement à ce qui se passe en général, été infesté par des murins venus de l'intérieur.

L'épizootie murine semble d'ailleurs avoir débuté au port, Quai Delpit, dans les magasins attenant au terminus du rail de la ligne de Marrakech, et ne s'être que secondairement étendue à la ville.

Le 27 et le 28 Janvier 1941, 9 rats, capturés au Quai Delpit, étaient reconnus pesteux par l'Institut Pasteur de Casablanca.

Le premier rat pesteux capturé en ville fut capturé le 30 Janvier aux Etablissements Brunswig : Ces établissements sont situés dans le quartier avoisinant le port, le long du chemin de fer de Marrakech, à la base de la jetée des Phosphates qui est infestée de murins. Quoiqu'il en soit, les relations entre l'épizootie murine et l'épidémie humaine sont manifestes. Les cas humains proviennent presque tous, en effet, des quartiers où avaient été capturés des rats pesteux, c'est-à-dire :

1° Le quartier avoisinant le port (dont l'Ancienne Médina) ;

2° La grande artère formée par l'Avenue du Général Drude, la rue de Strasbourg, la route de Médiouna et la route des Ouled-Ziane :

Cette artère est en effet bordée par de grands fondouks, de vastes entrepôts grainetiers, des magasins où sont entreposés d'importants stocks de farines.

Pour donner une idée de l'importance de l'épizootie, nous dirons que, dans un local situé à l'angle de l'Avenue de l'Aviation Française et de l'Avenue du Général Drude, au mois de Juillet, en une seule semaine, furent capturés 100 rats pesteux.

Néanmoins, ce n'est que 4 mois et demi environ après le début de l'épizootie murine que nous eûmes l'occasion de diagnostiquer à Casablanca le premier cas de peste humaine (9 Mai 1941). Là encore, les rapports avec l'épizootie murine furent manifestes.

Il s'agissait d'un indigène qui travaillait et *cou-*

chait dans une droguerie située à peu de distance de la S.A.B.I. des établissements Brunswig, et de la Société anonyme de ravitaillement maritime, qui entretient de fréquentes relations avec le port. Or, des rats pesteux avaient été capturés :

A la S.A.B.I. : le 5 Février 1941.

Aux établissements Brunswig le 30 Janvier 1941 (Signalons que dans ces établissements, un chat porteur de ganglions cervicaux avait également été reconnu pesteux le 10 Février 1941).

A la Société anonyme de ravitaillement maritime, le 17 Mars 1941.

Enfin, le malade avait trouvé à plusieurs reprises, dans les semaines qui ont précédé sa maladie, des rats crevés dans la droguerie.

2° **Quelles furent les caractéristiques de l'épidémie humaine ?**

Elle ne fut pas très importante, puisqu'il n'y eut en tout que 25 cas. Nous avons eu personnellement l'occasion d'en soigner 12. Malheureusement, 5 seulement furent traités au Sulfathiazol car nous n'avions pas pu nous procurer plus tôt le produit.

Ce qui caractérise le mieux cette épidémie, c'est l'absence de tout cas de contagion interhumaine. Aucun sujet contact, isolé, n'a été trouvé convalescent de peste, ou n'a contracté la peste. Tout s'est borné, en somme, à une importante épizootie murine, d'où partaient, de temps à autre, de sporadiques résurgences humaines. Mais jamais un cas humain n'est devenu, à son tour, le foyer d'une nouvelle extension de la maladie.

Sans doute faut-il attribuer ce fait à la précocité des mesures prophylactiques qui furent prises : Désinsectisation, désinfection, dératisation des locaux, épuçage et isolement des sujets contacts, à qui une injection de 20cc de sérum antipesteux était faite. En réalité, cette dernière mesure ne put être appliquée dans la seconde moitié de l'épidémie, en raison de la nécessité d'économiser le sérum.

Il semble donc que ni *Pulex irritans*, ni le pou, n'aient joué un rôle quelconque dans la diffusion de l'affection. En un mot, il n'y a pas eu de véritable épidémie — au sens propre du terme — de peste à Casablanca en 1941.

Ce fait, d'ailleurs, et malgré la précocité et la vigueur de la prophylaxie, ne laisse pas de nous troubler. En effet, deux diagnosticse, au moins, de peste ont été faits post mortem, c'est-à-dire lorsque toutes les chances de contagion avaient été réalisées.

En particulier, un diagnostic fut porté, après exhumation et ponction du foie, chez un indigène dont la famille avait lavé et veillé le cadavre. Ce pesteux de plus avait fait une peste septicémique primitive, ce qui augmentait encore les risques de contagion interhumaine.

Même dans ce cas, aucun sujet contact ne contracta la peste. Cette absence, en dépit de circonstances favorables, de contagion interhumaine reste pour nous le trait le plus caractéristique de l'épidémie de 1941.

Chapitre III

Observations cliniques

Observations cliniques

Cas N° 1.

M. ben B..., 25 ans environ, manœuvre dans une sacherie de grains, entre dans le service le 6/10/41 au matin pour fièvre à 40° 4/10. Il s'agit d'un sujet très robuste, qui se plaint de céphalées violentes et de frissons. L'examen somatique ne révèle alors aucun foyer lésionnel, susceptible d'expliquer cette forte fièvre. Le pouls bat à 120, il est bien frappé, les urines ne sont pas albumineuses. Nous pensons à une infection palustre, et ordonnons 2,40 gr. de chlorhydrate de quinine dont 0,80g en intra veineuse. Le lendemain, chute thermique brutale à 37° Nous n'examinons pas davantage le malade, le succès de la thérapeutique semblant signer le diagnostic de paludisme, encore que la recherche des hématozoaires dans le sang se soit révélée négative. Nous ordonnons donc de continuer le traitement quinique (1,60 gr. en intra-musculaire) et de commencer la cure de Prémaline. Le lendemain, 8 Octobre, l'apyrexie se maintenant, on supprime la quinine. Seule la Prémaline continue d'être prise.

Brusquement, le lendemain, la température remonte à 39° le matin, 40° le soir. Nous ordonnons 2 gr. de quinine dont 0,80 en intra-veineuse, en même temps que l'on injecte 10cc de camphre

soluble, 15 cgr. de sulfate de spartéine, 1 mgr d'adrénaline, dont on fait une rinçure de seringue en intra-veineuse.

Un frottis de sang avait été fait au préalable. Le 10 : température : 39°, donc légère baisse thermique. Le laboratoire nous répond, d'autre part : il n'a pas été vu de parasite sanguicole.

Mais, un fait nouveau intervient alors : l'infirmier nous signale l'apparition d'un bubon inguinal droit. A l'examen on note en effet la présence d'un bubon gros comme un œuf de poule, distendant la peau, qui est lisse et tendue à son niveau. Le malade est abattu, la langue est sèche.

L'interrogatoire nous apprend alors que le malade a commencé à souffrir de l'aine le Samedi 5 Octobre au soir. Jusque là, il avait travaillé sans éprouver de ce côté aucune gêne ni douleur. Il avait été pris alors de violents frissons, de très forts maux de tête, en même temps qu'apparaissaient des vomissements abondants. Le Dimanche 6, jour de son entrée à l'hôpital, il avait déjà un bubon douloureux et gros comme une amande, qui avait échappé à notre examen. *Ce malade avait donc sa peste le jour de son entrée à l'hôpital* en même temps qu'il était très probablement la proie d'un accès palustre.

Les examens suivants sont alors pratiqués :

Examen direct du suc ganglionaire.

Ensemencement du suc ganglionnaire, dont inoculation est faite au cobaye sur la peau rasée du ventre.

Le traitement antipaludique est arrêté. On institue le traitement au sulfathiazol. Administration de 25 comprimés à 0,50 grs. répartis dans la journée, par prises de 2. Et, dorénavant, chaque jour, on injectera 10cc. de solucamphre au malade. Cependant, le laboratoire répond — à l'examen direct : Coccobacilles Gram négatif en navette, morphologiquement Yersin. A la culture : b de Yersin. Le cobaye reste en observation.

Pendant la maladie, la posologie du Sulfathiazol fut la suivante : 12,50 grs. pendant 2 jours, 10 grs. le jour suivant, puis 8 grs., 6 grs., 4 grs. enfin pendant 3 jours. Soit, au total : 61 grammes de Sulfathiazol. Le médicament fut fort bien supporté, il n'y eut, pendant toute la durée de la cure, aucun signe d'intolérance, pas de vomissement, pas d'albuminurie.

Par ailleurs, à dater de l'application du traitement, on constate une descente en lysis de la courbe thermique. Le 15, c'est-à-dire 5 jours après, la température était revenue à la normale. Elle ne devait remonter à 38° que le 18, précisément le lendemain de la cession du traitement au Sulfathiazol, et des injections de camphre. Mais dès le 20 et sans qu'aucune nouvelle thérapeutique ait été appliquée elle était à nouveau normale, et devait le rester jusqu'à la sortie du malade de l'hôpital.

L'état général lui-même s'améliore, le malade sort rapidement de son abattement, parle, le pouls devient plus lent (80 le 15). Localement, on assiste à une abcédation lente du bubon.

Le 15, jour du retour à la température normale, on fait un nouvel examen direct du suc ganglionnaire. Il montre une polynucléose intense, quelques hématies, et de très rares coccobacilles Gram négatif en navette, sans aucun phénomène de phagocytose.

Cependant la maladie suivait son cours sur le cobaye inoculé le 10. Le 15 apparaît un très gros bubon inguinal gauche. Les poils deviennent moins lustrés, l'œil est terne. Le cobaye meurt le 16. L'autopsie révèle des lésions macroscopiques typiques de la peste chez le cobaye : hémorragies du tissu cellulaire sous-cutané, grosse rate, surrénales énormes, hémorragiques, épanchement pleural bilatéral, œdème des poumons. Le foie, la rate, le bubon fourmillent de bacilles de Yersin.

Le 17, afin de suivre bactériologiquement l'affection, et l'évolution du bacille sous l'influence du traitement (A cette date, le malade avait reçu 57 grs. de Sulfathiazol) on fait un nouvel examen direct du suc du bubon sur lame, ainsi qu'une inoculation au cobaye, par voie transpéritonéale. L'examen direct montre « la disparition totale des microbes de la peste, les globules du pus sont très nets avec des noyaux en état de parfaite conservation et un contour cytoplasmique net, quelques hématies, aucune phagocytose ». Malgré cela, le cobaye devait décéder le 22 d'une peste aiguë absolument typique. Nous pouvons donc dire qu'après l'administration de 57 grammes de Sulfathiazol, la stérilisation du bubon n'était pas acquise.

Le 20, le bubon, bien collecté, est incisé. Le 23, l'incision, jugée insuffisante par nous est agrandie. A dater du 20, le bubon sera traité localement par des pansements au 1162 F. La réparation se fera lentement, et nous ne laisserons sortir le malade qu'une fois la cicatrisation complète définitivement acquise, le 15/11/41, guéri.

EPIDEMIOLOGIE

M. ben B... travaillait à la coopérative indigène des blés depuis le 20/9/1941. Il était employé à la sacherie. La Coopérative indigène des Blés se trouve dans un quartier où sont rassemblés de nombreux entrepôts à grains et industries céréalistes. A la Coopérative Indigène des Blés, rien d'anormal n'a été constaté, le personnel permanent indigène est au complet. Par contre, l'embauchage d'un grand nombre d'ouvriers se fait au jour le jour, et aucun renseignement n'a pu être recueilli sur l'état sanitaire de ce personnel. M. ben B... n'avait remarqué aucune mortalité murine. Le chef d'équipe européen nous a toutefois précisé que des cadavres de rats avaient encore été trouvés peu de jours auparavant, mais que le fait était courant, et ne les avait pas autrement inquiétés. Par contre, l'entrepôt où sont remisés les sacs est infesté de puces. La Coopérative indigène des Blés est alimentée par des céréales en provenance de Settat, station située sur le chemin de fer de Marrakech à Casablanca et infestée de peste.

Nous devons remarquer ici qu'il est impossible de séparer l'épidémie de peste humaine de Casa-

blanca de l'épizootie murine de son port. Dans le cas présent, il semble bien que ce soient les puces du rat (de nombreuses X. chéopis ont été capturées dans la sacherie) qui doivent être incriminées. Or, en raison de la pénurie de sacs, et de leur très haut prix, il y a, actuellement, un incessant échange de sacs entre les différentes entreprises grainetières de Casablanca d'une part, et le port d'autre part. Et, dans le port, les sacs sont entreposés au Quai Delpit, dont presque tous les magasins ont été reconnus infestés de rats pesteux.

Cas N° 2.

S... ben... M... Le malade, âgé de 18 ans, environ, entre dans le service le 30/10/1941 dans l'après-midi pour bubon inguinal gauche. Il s'agit d'un homme de constitution assez robuste, employé dans une huilerie où il était malade depuis 6 jours déjà. C'est donc d'une peste considérablement avancée dans son évolution qu'il s'agit : le malade est abattu, prostré, en état subcomateux, ses urines sont rares, foncées, non albumineuses, la température à 38°8, le pouls à 110, mais très mal frappé. Les poumons vibrent, sonnent et respirent bien. La rate est un peu grosse, douloureuse. Localement, on remarque à gauche un bubon gros comme un poing fermé, douloureux, bubon du groupe supérieur des ganglions du triangle de Scarpa, à grand axe parallèle à l'arcade de Fallope. La palpation profonde de la fosse illiaque gauche laisse percevoir dans la profondeur 2 ganglions gros comme une noix chacun, durs, empâtés de périadénite, fixés et douloureux. L'examen du membre inférieur gauche et de la fesse montre l'intégrité absolue des téguments, et ne permet pas de trouver la porte d'entrée.

Ponction du bubon est faite immédiatement, et nous faisons un examen direct et une inoculation au cobaye sur la peau rasée du ventre. En même temps nous ordonnons la prise de 12,50 grs. de Sulfathiazol, et, tout de suite, la vaccination antivariolique, en raison de la présence de varioleux dans le service. Cette vaccination, d'ailleurs, ne devait

entraîner aucune réaction locale ou générale. Le lendemain matin, nous apprenons que, le malade, ayant pris les 25 comprimés de Sulfathiazol en une seule prise massive, a vomi toute la nuit durant. La fièvre a monté.

Nous ordonnons l'administration de Vitamine C comme stimulant des défenses de l'organisme, d'atropine à 1/4 de mgr. et surtout la prise de sulfathiazol à doses fractionnées (25 comprimés à 0,50 administrés 2 par 2, heure par heure). Comme toni-cardiaque : 10ccs. de solucamphre, et 15 cgr. de spartéine. L'examen direct avait montré la présence de nombreux coccobacilles en navettes Gram négatif. Le diagnostic de peste semblaît donc bien se confirmer.

Désormais, le traitement ainsi prescrit sera poursuivi. Les vomissements cessent. La thérapeutique peut se faire normalement. Le malade est mis au régime lacté.

Néanmoins, dans les jours qui suivent, aucune amélioration notable n'apparaît rapidement. Le 2/11/1941 : température : 40° ; Pouls : 130. Un état de tuphos apparait, le malade esquisse des mouvements carphologiques. Nous ordonnons alors d'augmenter la dose de Sulfathiazol : 15 grammes sont ingérés en 24 heures.

Le lendemain 3, *comme s'il y avait eu un seuil à franchir*, la température baisse brusquement à 38°6. Mais le malade est toujours dans le tuphos. A cette date, il y a 4 jours que nous avons inoculé le cobaye : des charbons pesteux très nets apparaissent, phlyctènes qui soulèvent la peau du ven-

tre, en même temps qu'on constate l'apparition d'un bubon inguinal satellite, gros comme une noisette, très dur. La sérosité des phlyctènes fourmille de coccobacilles. Ce même jour, nous ponctionnons à nouveau le bubon du malade, afin de suivre in situ l'évolution du b. de YERSIN sous l'influence du Sulfathiazol. On constate une disparition massive des coccobacilles bipolaires à côté de très nombreux leucocytes polynucléaires. Seuls ont persisté quelques très rares coccobacilles bipolaires reconnaissables. Il y a entre les globules du pus quelques éléments arrondis Gram négatif plus colorés à la périphérie qu'au centre, et qui sont peut-être des formes de dégénérescence du coccobacille. Donc, disparition massive des pasteurella au 4e jour de traitement et conservation seulement de rares éléments encore reconnaissables. Apparition de formes involutives, qu'on trouve également dans les cultures dont la vitalité a été diminuée par vieillissement. Ici, également, il ne fut noté aucun phénomène de phagocytose, le produit semblant agir directement sur le b. de YERSIN.

Le 4/11, l'amélioration se poursuit, le malade sort du tuphos. La dose absorbée de sulfathiazol est de 12,50 grs.

Le 5/11, la température du matin est à 37°8, l'amélioration de l'état général se maintient. On ne donne que 10 grs. de Sulfathiazol. Le même jour le cobaye inoculé meurt, donc 6 jours après l'inoculation. L'autopsie révèle des lésions typiques macroscopiques de peste. Tous les viscères pullulent de bacilles de YERSIN.

Le 6/11, la courbe thermique touche enfin le 37°. Nous ponctionnons le bubon et nous pratiquons : Une inoculation au cobaye, sur la peau rasée du ventre, un examen direct. A cette date, le bubon a nettement évolué, déjà, vers l'abcédation, les téguments sont rouges, chauds, luisants à son niveau. L'examen direct du pus retiré montrera une très grande abondance de globules de pus, et une absence totale de germes. Quant au cobaye mis en observation, il ne devait présenter, par la suite, aucun phénomène pathologique. Il vivait encore un mois après l'inoculation.

Nous ne voulons pas en déduire que le bubon, sous l'influence du Sulfathiazol, était complètement stérilisé à cette époque ; nous ne le pensons pas, puisqu'aussi bien, dans les jours qui suivent, nous allons assister à une légère rechute, qui montrera bien le caractère encore évolutif du processus. Au moins peut-on affirmer qu'à cette date, c'est-à-dire 8 jours après le début du traitement (le malade avait déjà absorbé 87,5 grs. de sulfathiazol) un traitement entrepris d'ailleurs dans de mauvaises conditions, puisque la maladie évoluait déjà depuis 6 jours lors de l'arrivée du malade à l'hôpital — il devait rester fort peu de bacilles de Yersin dans le bubon, ou encore ceux-ci devaient avoir été très touchés dans leur virulence.

Du 6 au 12, on assiste à une légère reprise thermique, mais dont l'acmé ne dépassera pas 38°5. — Le 6, le malade n'avait pris que 7,50 grs de sulfathiazol. Les jours suivants, nous lui faisons absorber 10 grs. par jour, pendant 3 jours, puis à dater

du 10, 7,50 grammes jusqu'au 12, inclusivement, date à laquelle la température du matin est de 36°5. Le 10, le bubon étant bien collecté, nous l'avions incisé, et pansé avec de la poudre de 1162 F.

Le 12 au matin, lorsque nous passons la visite, le malade a grand appétit, se lève ; la température est à 36°5 ; nous autorisons la reprise progressive de l'alimentation.

La plaie inguinale laisse encore sourdre du pus, mais, après détersion, il nous est loisible de constater l'existence sur un fond rose jambon d'un jeune tissu de granulation. Nous pensions alors que la guérison définitive était proche. Cependant, afin de suivre bactériologiquement l'affection, nous prélevons du pus que nous inoculons à un cobaye, mais, cette fois-ci *par voie transpéritonéale* en même temps que nous faisons un examen direct qui devait nous donner les mêmes résultats que celui pratiqué le 6/11.

Le même jour, nous ordonnons l'arrêt du traitement au Sulfathiazol. A cette date, le malade a absorbé, en tout, 146,50 grammes de Sulfathiazol sans présenter le moindre signe d'intolérance. En particulier, l'examen régulier des urines, pratiqué 2 fois par semaine, n'a jamais montré la présence d'albuminurie. Le cobaye inoculé ce jour, devait, lui aussi, survivre, et ne présenter aucun phénomène pathologique.

Brusquement, le soir du même jour, la température remonte à 38° puis, le surlendemain, atteint 40°, le pouls battant à 150. Il est petit, à peine perceptible. Tout de suite on note une prostration pro-

fonde. Le malade accuse de très vives douleurs au niveau des lombes. Quelques vomissements apparaissent. Devant cette reprise, sans cause apparente, de la fièvre, nous pensons à un accès palustre, et ordonnons l'injection de 1,60 gr. de quinine. Le lendemain 15 11, une légère sédation thermique nous fait penser qu'il s'agit bien d'un accès de paludisme, et nous ordonnons la continuation du traitement. Le malade, minutieusement examiné, ne présente aucune lésion en foyer, en particulier aucune lésion pulmonaire, qui puisse expliquer le clocher thermique. Localement, d'ailleurs, la cicatrisation du bubon se poursuit, et le tissu de granulation tend de plus en plus à réparer la perte de tissu.

Le 16 au matin, nous constatons l'apparition sur le visage de nombreuses petites macules rouges. Nous posons dès lors le diagnostic de variole, en raison de la présence de varioleux dans le service, et nous ordonnons la prise de 4 grs. par jour de Sulfathiazol. (Nous avons en effet obtenu de très remarquables résultats à l'aide de ce produit dans cette affection. Il semble que le médicament agisse contre les pyogènes banaux qui surinfectent les pustules, et, en les stérilisant, facilite la décrustation qui se fait sans prurit, et sans être la source d'ulcérations qui se transforment en cicatrices profondes et indélébiles. Ce résultat est obtenu très rapidement, en 3 ou 4 jours, et la reprise thermique qui caractérise la surinfection des pustules n'a pas lieu).

Néanmoins, une variole, survenant chez un pesteux ayant eu une peste sévère tardivement traitée, avec typhos, avec rechute, ne pouvait qu'entraîner un pronostic réservé... En effet, l'affection prit un aspect massif et confluent, et la mort survint, le 26/11, dans le coma avec anurie et hypothermie. Durant toute cette période, la thérapeutique appliquée fut la suivante : tonicardiaques, lavages des yeux au bleu de méthylène, et 4 grs de sulfathiazol par jour.

En résumé, nous pensons pouvoir dire que ce malade a guéri cliniquement et bactériologiquement de sa peste. Par deux fois, en effet, l'examen direct du pus du bubon s'est révélé négatif, par 2 fois, l'inoculation au cobaye s'est révélée négative (et la deuxième fois, il s'agissait d'une inoculation par voie intra péritonéale) et qu'il a succombé à une variole contractée dans le service. Remarquons en outre que cet organisme qui venait d'ingérer près de 150 grs. de Sulfathiazol, contracta cependant la variole. Et si le corps 2090 R.P. semble avoir une action directe sur le bacille de Yersin il semble par contre inactif vis-à-vis du virus de la variole lui-même.

EPIDEMIOLOGIE

Cet indigène travaillait dans une huilerie, située à 8 kilomètres de Casablanca. Cette huilerie est mal tenue ; il y a de nombreux rats : mais aucun rat mort n'a été trouvé.

De plus, cet indigène, qui ne quittait habituellement pas l'huilerie, s'est absenté 36 heures le 23/10,

c'est-à-dire 3 jours avant de tomber malade. Durant cette absence, l'emploi du temps du malade n'a pu être établi avec précision. Mais nous avons pu savoir par son patron qu'il était allé dans la Nouvelle Médina, et qu'il y avait couché. En conséquence, l'hypothèse d'une contamination possible à Casablanca ne doit pas être, a priori, écartée.

Cas N° 3.

M. ben D... Douanier.

M. ben D... entre dans le service le 7/11/1941 au matin pour température à 38°8, adénite inguinale suspecte.

Histoire de la maladie. — Le 2 Novembre, M. ben D... part en permission pour Azemmour (à 85 kilomètres de Casablanca). Il se plaignait déjà de l'aine. A son arrivée à Azemmour, la douleur est plus vive. Cette recrudescence des phénomènes douloureux est mise sur le compte des fatigues du voyage. Il reste à Azemmour, jusqu'au 6, le plus souvent couché, avec des pansements humides sur son bubon. Il rentre à Casablanca le 6 au soir, fiévreux, en proie à une céphalée intense. Le 7, il se présente à la consultation de l'hôpital, et il est immédiatement admis au service des contagieux.

Il s'agit d'un homme d'une cinquantaine d'années, avec parfaite conservation de l'état général. En dehors de son bubon, il se plaint d'une violente céphalée frontale.

A l'examen les poumons vibrent, sonnent et respirent bien ; cœur normal. Le pouls bat à 100. La recherche de l'albuminurie est négative. Localement, dans le triangle de Scarpa, à droite, on constate un bubon ayant les dimensions d'un gros poing fermé, à grand axe parallèle à l'arcade crurale. Le bubon est rouge, fluctuant, chaud, distendant les téguments. Au-dessus de l'arcade, on sent une masse ganglionnaire, dure, très allongée, longue de 4

cms. environ, grosse comme l'index et parallèle à l'arcade. L'examen des territoires lymphatiques afférents permet de constater l'existence d'une pustule sur la fesse et d'une plaie à la face interne de la jambe grande comme une pièce de 1 franc environ.

Devant ce tableau, relativement bénin, nous décidons, avant d'entreprendre un traitement quelconque, d'attendre les résultats des examens de laboratoire.

Nous faisons une inoculation au cobaye, sur la peau rasée du ventre, un examen direct sur lame (bleu et Gram), et une intra-dermo-réaction de Frei, qui devait rester négative.

L'examen direct nous montra des globules de pus avec quelques cocci Gram positif morphologiquement staphylocoques. Sans doute s'agissait-il d'une surinfection par les portes d'entrée que nous avons signalées.

Le cobaye devait mourir 36 heures après son inoculation. L'autopsie fut pratiquée par nous le 9 au matin. Voici ce que nous avons constaté. Cobaye du sexe mâle, pesant 170 gr. La peau du ventre ne présente, au point d'inoculation, aucune lésion. On remarque de nombreuses hémorragies sous-cutanées. Les poumons sont infarcis de sang, il y a épanchement pleural bilatéral. La rate est augmentée de volume. Tous les organes, le sang, fourmillent de bacilles de Yersin. De même, le liquide pleural. Le cobaye a donc succombé à une septicémie très rapide.

Afin de confirmer ces résultats, nous inoculâmes, sur la peau rasée du ventre d'un cobaye neuf quelques gouttes de sang obtenues par ponction du cœur du cobaye décédé. Ce passage nous permit d'obtenir chez ce cobaye une peste bubonique typique, avec charbons pesteux sous-cutanés. La sérosité des phlyctènes, les frottis du bubon et de la rate fourmillaient de coccobacilles bipolaires en navette Gram négatif. Ce cobaye, inoculé le 9, mourut le 14.

Ce n'est que le 9, après confirmation du diagnostic de peste bubonique, que nous entreprîmes le traitement par le Sulfathiazol. Jusque là, nous nous étions bornés à injecter quotidiennement 10cc de solucamphre.

A dater de ce jour, et pendant 8 jours, nous donnons quotidiennement 12,50 grs. de Sulfathiazol par jour, jusqu'à ce que nous ayons obtenu la défervescence complète. Puis, nous arrêtons le traitement brusquement (le 17/11/1941). Fait remarquable, l'apyrexie obtenue a persisté, malgré l'interruption subite du traitement (Contrairement au cas de M. ben B... (cas n° 1) où nous avions vu alors se dessiner un léger clocher thermique). Le malade a donc reçu en tout 100 grammes de Sulfathiazol, sans présenter le moindre signe d'intolérance ou d'intoxication. En particulier il n'a jamais été trouvé d'albumine dans les urines qui furent examinées en tout 3 fois pendant le traitement.

En même temps que nous administrions du Sulfathiazol, nous continuions la médication analeptique

Le 11, nous incisions le bubon, que nous pansions au 1162 F. Dès lors, rien ne viendra plus troubler l'évolution vers la guérison, avec cicatrisation définitive du bubon. Le malade sort guéri le 2 12 1941, apyrétique depuis le 17/11/1941.

EPIDEMIOLOGIE

M. ben D... est douanier et travaille au port de Casablanca. Depuis quelque temps, il trouvait assez fréquemment sur les quais des rats morts. Il ne les a jamais touchés, se contentant seulement de jeter les rats crevés à l'eau en les poussant du pied.

Cas N° 4.

M. ben A...

M. ben A..., 24 ans, manœuvre, entre dans le service le 11/11/1941 pour gros œdème costal droit. La température est à 39°5, le pouls à 110, bien frappé et régulier. Il n'y a pas d'albuminurie. Ce qui frappe surtout à l'inspection, c'est ce gros œdème costal droit, qui a fait disparaître les espaces intercostaux, œdème chaud mais blanc et indolore. Il est surtout important au niveau de la fosse sous-claviculaire droite. A la palpation, on découvre dans le creux axillaire droit, près du sommet, un bubon très dur, manifestement en état de crudité, très douloureux, gros comme une mandarine, et appliqué contre le gril costal. L'examen attentif du thorax et du membre supérieur droit ne permet pas de retrouver la porte d'entrée. Les téguments sont parfaitement intacts. La percussion et l'auscultation du poumon droit nous montrent que celui-ci sonne et respire bien. L'état général est très bien conservé. Il n'y a pour ainsi dire pas d'abattement.

Pensant à une maladie 14, nous ponctionnons le bubon. Mais la ponction est rendue difficile en raison de la topographie, de l'état de crudité du bubon et de l'œdème inflammatoire périganglionnaire. Nous retirons fort peu de liquide, qui se révélera stérile, et à l'examen direct, et à l'inoculation. Nous pensons que nous avons dû aspirer du liquide interstitiel du tissu cellulaire sous-cutané.

Le même jour, le 11, dans l'après-midi, nous ordonnons l'administration de 25 comprimés de Sul-

fathiazol par doses fractionnées. Le lendemain matin, à 9 heures, le tableau clinique est sensiblement le même. La température est à 38°5. L'état général est bon, la lucidité conservée. Néanmoins, la respiration est un peu rapide. L'œdème est devenu plus important, il comble complètement à présent les fosses sus et sous claviculaires.

Brusquement, à 10 h 30, la dyspnée s'accentue, le teint devient violacé, le rythme respiratoire devient de plus en plus rapide, les mouvements respiratoires de plus en plus superficiels. En même temps, sans aucun effort de toux, le malade expectore des crachats sanglants, rouge brillant, en très grande abondance. Bientôt, un crachoir en a été rempli. Nous pensons immédiatement à une peste pulmonaire par propagation lymphatique, et nous inoculons un cobaye, sur la peau rasée du ventre avec un des crachats du malade. En outre, nous faisons immédiatement un examen direct au bleu et au Gram, de l'un des crachats, examen qui nous montre une pullulation énorme de bacilles de Yersin. Le cobaye inoculé devait mourir 5 jours plus tard d'une peste typique.

Le diagnostic posé, nous prescrivons qu'on augmente la dose de Sulfathiazol, et que l'on passe de 25 à 50 comprimés par 24 heures. Malheureusement, la mort survint quelques heures après, à 15 heures, le malade ayant ingéré en tout 35 comprimés de Sulfathiazol.

Il s'agit donc d'une peste pulmonaire secondaire à une peste bubonique axillaire. Elle n'est deve-

nue cliniquement décelable que quelques heures avant l'agonie ; mais les travaux faits sur cette question montrent que souvent l'éclosion clinique est précédée, parfois de quelques jours, par la présence du b. de Yersin dans la salive.

Nous considérons donc que le 12 à 9 heures du matin, soit six heures avant sa mort — alors que rien cliniquement ne laissait soupçonner le drame qui devait éclater vers 10 h 30 — la salive de ce malade était bacillifère, et qu'il aurait pu contaminer son entourage par le mécanisme des gouttelettes de Pflügge. Or, à cette heure, 3 médecins s'étaient longuement penchés sur le malade pour l'ausculter, en sorte que leur visage n'était qu'à 20 centimètres de celui du malade, rendant la contagion éminemment facile.

En outre, de nombreux infirmiers et garçons de salle (2 infirmiers européens, 7 infirmiers indigènes) furent, pendant cette matinée, en contact avec le malade. Or, la question qui se posait avant tout à notre esprit, c'était l'organisation de la prophylaxie de l'affection. L'aspect des crachats, véritable bouillon de culture de bacilles de Yersin, n'avait pas manqué de nous impressionner.

Voici quelles dispositions furent prises dans cet ordre d'idées : Tous les sujets — contacts prirent, dès le diagnostic posé de peste pulmonaire et pendant 5 jours (durée d'incubation moyenne de la peste bubonique, et, a fortiori, de la peste pulmonaire), 4 grammes de Sulfathiazol par jour, en doses fractionnées : au total, 12 sujets. On ne constata pendant cette période, aucun trouble, aucune

élévation thermique, aucun phénomène pathologique chez 11 d'entre eux. Seul, le Dr. X. le lendemain soir jeudi 13/11/1941 présenta des frissons, de l'anorexie, une forte céphalée. Il devait s'aliter le vendredi matin. On trouvera ci-contre sa courbe thermique. Dans l'après-midi du même jour, apparaissait un violent point de côté à la base droite. Le samedi, un confrère appelé constatait une congestion pulmonaire de la base droite, avec apparition, au centre, d'un souffle à caractère tubaire. Ce souffle devait s'accentuer pour atteindre son maximum le 17/11/1941. Le Mardi 18 : expectoration, au cours d'efforts de toux de deux crachats sanglants que, pour des raisons matérielles, il fut impossible d'examiner au microscope. A dater de ce jour, les signes sthétacoustiques disparaissent progressivement, en même temps qu'on assiste à une amélioration de l'état général, et, le 23, le Dr. X. se relève guéri.

Pendant toute cette période, en dehors des 4 grammes de sulfathiazol pris quotidiennement jusqu'au 16/11 inclus, on se borna à une thérapeutique purement symptomatique : repos au lit, boissons chaudes, toni-cardiaques, enveloppements sinapisés. Une radiographie des poumons faite 15 jours après le début de l'affection montrait encore une zone de condensation pulmonaire para-scissurale de la base droite, sans réaction ganglionnaire adjacente.

Cet épisode présente à nos yeux un très grand intérêt car pour nous la question se pose de savoir s'il s'agit d'une simple congestion pulmonaire ba-

nale — et alors, il s'agirait d'une simple coïncidence — *ou si nous ne nous trouvons pas devant une pneumonie pesteuse avortée* sous l'influence de la Sulfathiazol-prophylaxie. Le seul examen bactériologique qui fut pratiqué fut un séro-diagnostic pour le B. de YERSIN, qui se révéla négatif.

Un tel critère ne saurait nous suffire en raison surtout de la brièveté de l'affection, qui a pu ne pas laisser aux anticorps le temps d'apparaître et, dans notre esprit, un doute subsiste.

De toutes manières, il n'en reste pas moins que sur 12 sujets — contacts d'un pesteux pulmonaire typique, qui furent soumis à la prophylaxie au Sulfathiazol, 11 n'ont présenté aucun phénomène pathologique, et 1, une affection pulmonaire aiguë, dont il ne fut pas possible d'élucider la nature, mais qui resta, en tout état de cause, bénigne.

EPIDEMIOLOGIE

L'interrogatoire nous apprend que l'indigène est originaire d'un douar situé entre Agadir et le pont du Sous, région particulièrement infestée de peste. Parti en bonne santé le 8 de son bled, il était arrivé 24 heures après à Marrakech, déjà souffrant et porteur d'une adénite grosse comme un œuf. Le lendemain, 10, il arrivait à Casablanca, le 11, se présentait à l'Hôpital, où il était immédiatement admis.

Cas N° 5.

S... ben... K...

Le malade, âgé de 25 ans environ, de robuste constitution, entre dans le service des contagieux le 5/12/1941 pour température à 40° 2/10 et adénite inguinale. A l'examen, on note un bubon inguinal droit gros comme un petit œuf de poule, parallèle à l'arcade crurale. Au-dessus, et comme sanglé par la face profonde de l'arcade de Fallope, on trouve un 2e bubon gros comme une noix non décortiquée. A la palpation profonde de la fosse iliaque droite enfin, on trouve un 3e bubon des mêmes dimensions que le précédent. La palpation de ces bubons n'est pas douloureuse.

Les téguments qui recouvrent les bubons sont rouges oedématiés. L'examen attentif du membre inférieur droit, des organes génitaux, du périnée, des fesses, ne permet de déceler aucune porte d'entrée, aucune trace de chancre. L'état général est bon. Le pouls est bien frappé, bat à 100. Le malade a conservé toute sa lucidité. La langue est sèche. L'examen des poumons, du cœur, des reins, ne révèle rien d'anormal.

L'interrogatoire nous permet d'apprendre que le début de l'affection remonte au 2 dans la soirée. Le malade s'était senti frissonnant, avait vomi, ressenti une vive douleur à l'aine, et s'était alité. Dès le lendemain, il avait senti une grosseur dans l'aine, des dimensions d'une noisette alors, et qui n'avait cessé d'augmenter depuis.

Nous pratiquons alors une ponction du bubon, et nous demandons au laboratoire un examen direct et un ensemencement. En même temps nous inoculons un cobaye sur la peau rasée du ventre.

Enfin, devant l'absence de toute douleur à la palpation des bubons, et pensant à une maladie de Nicolas-Favre possible, nous faisons une intra-dermoréaction de Frei. Comme thérapeutique, nous ordonnons l'administration de 25 comprimés de Sulfathiazol, l'injection de 10cc de camphre soluble, et 250cc de sérum salé isotonique en goutte à goutte sous-cutané.

Le lendemain matin, le laboratoire nous apprend que des coccobacilles bipolaires très rares ont été vus au bleu mais n'ont pu être retrouvés au Gram.

La thérapeutique que nous avons employée dès lors fut, en dehors de l'injection quotidienne de 10cc de solucamphre, l'administration exclusive de Sulfathiazol. La posologie fut la suivante.

Pendant 4 jours (y compris le jour d'entrée) : 12,50 grs. par jour.

Pendant 3 jours : 10 grammes par jour
Pendant 3 jours : 7,50 » » »
Pendant 3 jours : 5 » » »
Pendant 3 jours : 4 » » »

Soit en tout : 129,50 grammes.

Nous avons suivi en cela la règle générale de la posologie dégressive de la sulfamido-thérapie, en même temps que nous nous guidions sur l'état du malade, et sur sa courbe thermique.

Le régime fut lacté exclusif (2 litres par jour) jusqu'à la défervescence complète. Pendant toute la durée du traitement, nous avons fait surveiller la diurèse, qui resta toujours abondante, et pratiquer 2 fois par semaine la recherche de l'albuminurie, qui fut toujours négative.

Le 8, c'est-à-dire 3 jours après l'hospitalisation, nous constatons la négativité de la réaction de Frei. La langue devient plus humide et se nettoie. Le pouls est à 110, la température à 38°5.

Le 9, le laboratoire nous apprend que l'ensemencement a permis de constater la présence de colonies de bacilles de Yersin typiques.

Cependant, le cobaye, mis en observation, ne présentait aucun phénomène pathologique.

Le 10 et le 11, la température reste stationnaire aux alentours de 38°. Localement, on constate que les téguments adhèrent aux plans profonds. La fluctuation du bubon inguinal apparaît.

Le 12, le cobaye meurt, soit une semaine après l'inoculation. A l'autopsie, malgré l'absence de charbons pesteux on constate un gros bubon inguinal droit hémorragique. La rate est augmentée de volume, les capsules surrénales sont énormes et hémorragiques. Il n'y a pas de pleurésie. A l'examen microscopique : la rate et le foie fourmillent de coccobaccilles bipolaires Gram négatif en navettes. Le sang contient des formes aussi typiques, quoique moins nombreuses.

Du 12 au 16, on poursuit le traitement. L'état général, la diurèse restent toujours excellents. Le 16, incision du bubon inguinal, et pansement au 1162F.

Le 18 au matin, température 37°2. Mais la face, et plus particulièrement le front sont couverts de taches congestives légèrement papuleuses qui, en raison de la notion d'épidémie, et malgré l'absence de toute pyrexie, nous font penser à une éruption variolique. Nous ordonnons donc de poursuivre l'administration de Sulfathiazol (4 grs. pro die).

Le malade ne fut revu par nous que le 21. On remarque alors un érythème violacé, induré, surélevé, disposé en nappes, faisant penser par endroits à des éléments d'erythème noueux. La face tout entière est prise, les yeux sont injectés. On trouve encore quelques éléments à la face antérieure du cou. De plus, on retrouve ces placards à la face postérieure de chaque avant-bras. Le reste du corps est indemne de toute atteinte.

La langue est saburrale, et n'offre aucun des caractères de la langue de la scarlatine. Il n'y a pas d'énanthème. Il n'y a pas d'albuminurie.

Nous pensons alors qu'il s'agit d'un érythème toxique et nous ordonnons la suspension du traitement par le Sulfathiazol, l'injection d'adrénaline et l'absorption de chlorure de calcium par la bouche. Sous l'effet de ce traitement très simple, dès le lendemain, l'éruption avait fortement pâli ; au bout de 5 jours, elle avait totalement disparu. On arrête alors la médication désensibilisante, et seuls, les pansements au 1162 F. sont continués. Le mala-

de, qui a commencé à se réalimenter le 19/12/1941, reprend rapidement du poids, et sort, guéri, son bubon complètement cicatrisé, le 9/1/1942.

EPIDEMIOLOGIE

Cet indigène était manœuvre depuis 18 mois dans un atelier de mécanique. Dans la semaine qui a précédé le début de la maladie, des rats ont été trouvés morts dans cet atelier. C'est S... ben... K... qui a ramassé leurs cadavres, et tous les employés sont unanimes à déclarer qu'il les avait pris sans précautions. L'atelier se trouve en face de la station de triage de la Compagnie Continentale des grains, où il y a eu un cas de peste humaine bubonique le 22/10/41.

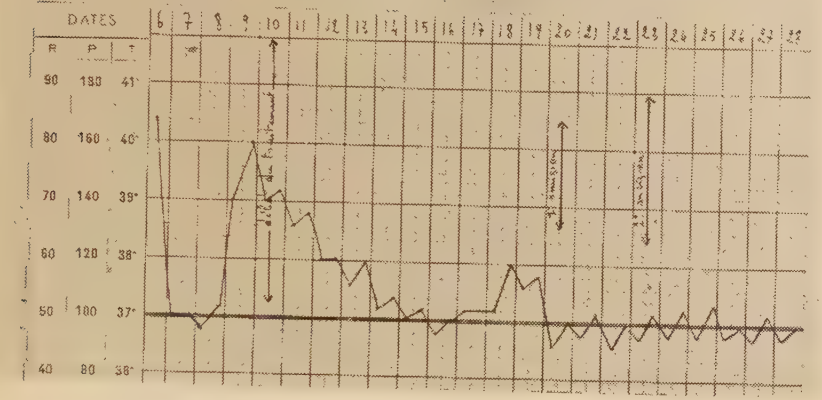
HOPITAL INDIGENE JULES MAURAN
CASABLANCA

FEUILLE DE TEMPÉRATURE

Nom et prénoms : M...ben D...

Entrée le

Diagnostic : T.A. Cas n° 1



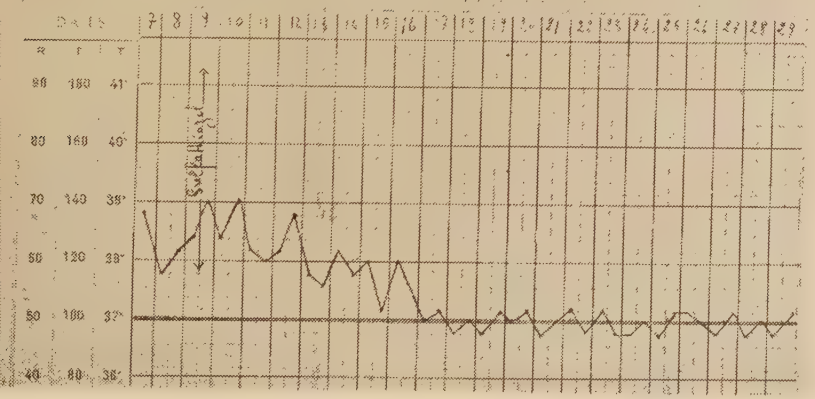
HOPITAL INDIGENE JULES MAURAN
CASABLANCA

FEUILLE DE TEMPÉRATURE

Nom et prénoms : M...ben D...

Entrée le

Diagnostic : T.A. Cas n° 3.



HOPITAL INDIGÈNE JULES MAURAN
CASABLANCA

FEUILLE DE TEMPÉRATURE

Nom et prénoms : S. Ben M...

Entrée le

Diagnostic : 14 Cas n°2

DATES	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
R																												
P																												
T																												

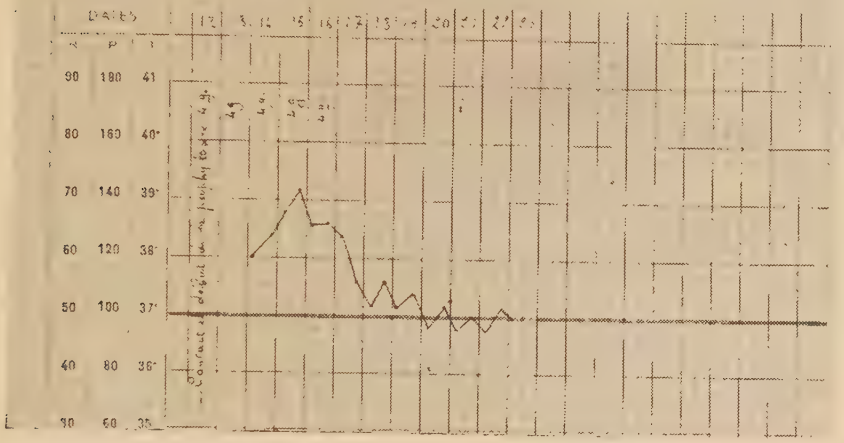
90 180 41°
80 160 40°
70 140 39°
60 120 38°
50 100 37°
40 80 36°

HOPITAL INDIGÈNE JULES MAURAN
CASABLANCA

FEUILLE DE TEMPÉRATURE

Nom et prénom : D^r X. Congestion pulmonaire ?

Diagnostic : Cas n° 1

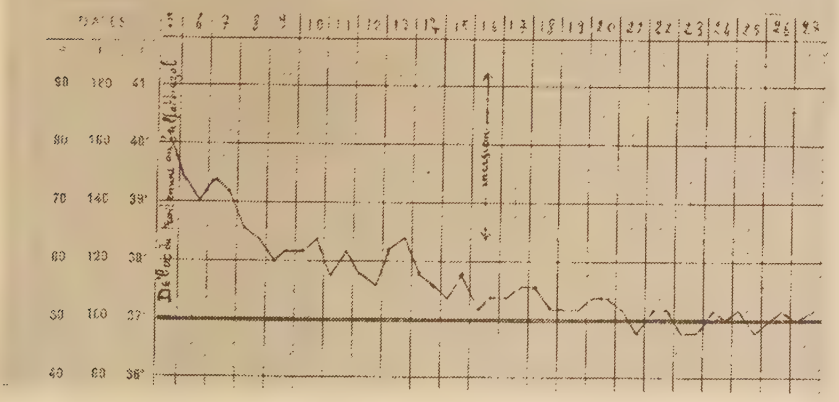


HOPITAL INDIGÈNE JULES MAURAN
CASABLANCA

FEUILLE DE TEMPÉRATURE

Nom et prénom : S... Ben K...

Diagnostic : Cas n° 5



Chapitre IV

Déductions thérapeutiques et prophylactiques

Déductions thérapeutiques et prophylatiques

Résumons-nous : Sur 5 cas de peste bubonique, traités par le seul Sulfathiazol, 3 de nos malades sont repartis guéris. Un cas est décédé de peste pulmonaire, véritable métastase d'une peste bubonique axillaire. Le malade est arrivé à l'hôpital dans l'après-midi, avec un gros œdème costal. Il faisait une pneumonie pesteuse franche le lendemain matin : il est légitime de penser, en raison des phénomènes inflammatoires perifocaux, que le processus d'ensemencement pulmonaire évoluait déjà lors de l'entrée du malade à l'hôpital. Dans ces conditions, nous ne pensons pas que l'on puisse faire grief au Sulfathiazol de n'avoir pas protégé et sauvé le malade.

Un autre cas est décédé d'une variole contractée dans le service, alors que la guérison clinique et la stérilisation bactériologique étaient déjà acquises. Du point de vue qui nous intéresse dans cette thèse, nous pouvons donc considérer qu'il s'agit là d'une guérison de peste bubonique, à l'actif du Sulfathiazol.

Nous dirons donc que sur 5 observations de peste bubonique traitées par le Sulfathiazol, nous avons

obtenu 4 guérisons, le 5e cas nous semblant être au-dessus des ressources thérapeutiques actuelles.

Nous pensons que nous devons ces succès, avant tout à la très faible toxicité du produit, et à la très grande tolérance de l'organisme vis-à-vis de ce corps, ce qui nous a permis d'administrer des doses massives et prolongées, et de réaliser ainsi une sulamido-thérapie puissamment active, même chez les sujets à estomac sensible. Rappelons ici quelques chiffres :

Cas N° 1. — dose totale : 61 grammes de Sulfathiazol. Rappelons que ce malade, qui fut celui qui guérit le mieux, était entré dans le service pour accès palustre, et que nous devons à cette conjoncture d'avoir pu le traiter dès le début *clinique* (poussée thermique) de l'affection.

Cas N° 2. — dose globale totale : 146.50 grammes.

Cas N° 3. — dose globale totale : 100 grammes.

Le **cas N° 4** est le cas décédé le lendemain de son hospitalisation, de peste pulmonaire.

Cas N° 5. — dose globale totale : 129.50 grammes.

Soit, en moyenne, sensiblement 110 grammes de Sulfathiazol par malade. La dose d'attaque fut, invariablement, de 12,50 grs. par jour. Dans un cas, (Cas n° 2) nous avons même pu administrer 15 grammes sans inconvénient.

Ces doses énormes, jamais encore atteintes avec la Sulfapyridine, furent remarquablement bien tolérées. Aucun incident imputable à une sensibilisation des malades au produit. Diurèse constamment abondante (sauf lors de l'exitus par variole du cas n° 2), jamais d'hématurie, ni d'albuminurie.

Pas d'accident de cyanose (au reste, le sulfate de soude et le sulfate de magnésie, contre-indiqués dans les autres sulfamidés semblent sans effet ici).

Il ne nous a pas été donné de pouvoir suivre la formule sanguine de nos malades. Néanmoins, nos malades n'ont jamais présenté le moindre symptôme d'ordre hématique : pas de purpura, pas d'hémorragies, pas d'agranulocytose, pas d'anémie.

Pas de troubles d'ordre digestif : une seule fois (cas n° 2) le malade a vomi le produit, ayant absorbé massivement les 25 comprimés à 0,50 grs. qu'il aurait dû prendre à doses fractionnées.

Le seul accident que nous ayons noté fut, dans le cas n° 5, l'apparition d'un érythème toxique, après l'ingestion de 117,5 grs. de Sulfathiazol. Cet érythème, qui rappelait assez un érythème du type noueux, disparut très rapidement avec la suppression du médicament, sans autre complication. Notons à ce sujet que Bickel a relevé la fréquence des incidents cutanés avec le Sulfathiazol par rapport aux autres agents sulfamidés.

On peut d'ailleurs se demander, lorsqu'on évoque la très importante quantité de sulfamidés que nous avons administrée, s'il était vraiment nécessaire de donner des doses aussi fortes. Seuls, des

travaux dosant la sulfamidémie, au fur et à mesure que l'on augmente les doses, permettront de résoudre cette question. On sait maintenant, en effet, depuis les travaux de Durel, qu'il y a une dose maxima d'absorption par l'organisme des sulfamides, dose au-delà de laquelle on retrouve dans les fèces le sulfamidé ingéré. Autrement dit, il serait nécessaire d'étudier la dose d'efficacité optima du Sulfathiazol, dose qu'il serait, éventuellement, inutile, ou même nuisible de vouloir dépasser.

Nous avons déjà vu les précautions très simples que nous avons prises au cours de notre traitement par le 2090 R.P. Nous n'y renviendrons pas. Nous insisterons cependant encore sur l'importance de la diurèse, et sur la nécessité de faire absorber une importante masse de liquide, afin d'éviter, au niveau des reins, la sursaturation du produit, cause possible d'hématuries.

Notre expérience se borne à des cas trop peu nombreux pour que nous puissions indiquer des règles strictes concernant la Sulfathiazolthérapie dans la peste. Nous pensons suffisante la dose d'attaque à 12,50 grs. La posologie dégressive, qui est la règle de toute sulfamido-thérapie, doit être appliquée ici. Mais il faut se garder de tout esprit systématique, sur ce sujet, et l'on se guidera avant tout :

1° *sur l'âge de la maladie,* au moment où l'on entreprend le traitement. La posologie sera d'autant plus élevée que le début de la maladie sera plus ancien.

2° *sur l'état général du sujet,* sur sa tolérance vis-à-vis du produit. C'est ici, surtout, que les médications adjuvantes prennent toute leur valeur. Le bacille de Yersin, lui, ne pardonne pas : il faut en tout état de cause, le frapper fort.

Aussi y a-t-il un très grand intérêt à faire supporter par un organisme, déjà gravement atteint, des doses qui par leur seul taux, peuvent être toxiques : c'est dans de tels cas qu'il peut être utile de donner du sucre, sous forme de goutte à goutte rectal, ou par voie endoveineuse, en solution hypertonique. Le sucre, en effet, est l'élément dynamogénique du foie par excellence, soutient le myocarde, ouvre le rein. (Nous pensons qu'il y aurait intérêt à lui associer l'insuline).

Nous avons déjà vu, et nous y revenons, le rôle de certaines carences dans le déclenchement d'accidents d'intolérance, et la nécessité qu'il y a, dans les cas graves, à administrer de la vitamine C. On ne doit pas oublier, à ce sujet, que c'est d'abord dans la cortio-surrénale que Szent Gyorgyi a mis en évidence la présence de Vitamine C, d'une part et, d'autre part, la constance des lésions des glandes surrénales au cours de l'infection pesteuse. Quoiqu'il en soit, le mécanisme d'action de la Vitamine C doit être complexe, dans ces cas d'infection grave, et l'on doit invoquer, sans doute, sa fonction excitatrice de la cortico-surrénale, antant que ses propriétés stimulantes de l'organisme. On ne doit pas perdre de vue, enfin, que la fièvre et l'intoxication entament les réserves de l'organisme en Vitamine

C (Szent-Györgyi) dont le taux diminue alors dans le sang.

En cas de troubles digestifs, l'absorption du médicament sera facilitée par un fractionnement plus grand encore des doses, par l'association de bicarbonate de soude, voire même (observation n° 2) par l'injection de sulfate neutre d'atropine.

En réalité, la vraie solution n'est pas là ; elle résiderait dans l'administration par voie parentérale du produit. Il serait nécessaire, pour que le traitement soit aisément applicable dans tous les cas, que nous possédions du Sulfathiazol soluble, comme il existe du 693 soluble. Sans doute, la tolérance digestive des malades au produit est incomparablement supérieure à celle de la Sulfapyridine. Mais cela ne suffit pas. C'est lorsqu'on se trouve en présence d'un malade comateux ou subcomateux que l'on aimerait posséder un produit *injectable,* car il faut une patience infinie, beaucoup d'adresse, pour arriver à faire avaler au malade le comprimé, pulvérisé et délayé dans l'eau. On pourrait, par exemple, injecter la moitié de la dose et faire absorber l'autre moitié per os.

3° *Sur la marche de la maladie.* — On diminuera rapidement les doses si l'amélioration apparaît en peu de temps. A ce point de vue, la comparaison des observations n° 1 et n° 2 est très instructive. Dans le premier cas, nous avons eu la chance de traiter l'affection dès son début clinique. Cinq jours après le début du traitement, le malade revenait à l'apyrexie. La dose totale absorbée fut de 61 gram-

mes. Une légère rechute apparut il est vrai. Mais elle céda rapidement et spontanément.

Dans le deuxième cas, il s'agissait d'un indigène atteint de peste sévère, qu'on nous a amené subcomateux, malade depuis déjà 6 jours. La courbe thermique ne revint à 37° qu'au bout de 8 jours. il y eut une rechute qui dura 5 jours et qui nécessita l'administration du médicament. La dose totale absorbée fut de 146,50 grs.

Nous pensons donc qu'il faut frapper fort d'emblée, en suivant une posologie dégressive, et prolonger le traitement jusqu'à la défervescence complète. Au-delà, nous pensons qu'une dose moyenne de 4 grs. pro die, dose de « garantie » poursuivie pendant 5 jours doit suffire.

Mais une de nos observations concerne aussi un cas de peste pulmonaire. Nous avons vu que le Sulfathiazol avait été incapable d'empêcher la marche inexorable de l'affection. Ce qui nous a intéressé, surtout, dans cette observation, ce fut le succès d'une prophylaxie faite uniquement par l'administration de 8 comprimés de Sulfathiazol par jour, à l'exclusion de toute injection de sérum. A ce sujet, la pneumopathie observée chez le Dr. X..., qui débuta 36 heures après le contact, qui s'accompagna d'hépatisation du lobe inférieur droit avec crachats rouillés, *et se termina rapidement par la guérison* est pleine d'intérêt.

Quoiqu'il en soit, aucun des 11 autres sujets contacts ne fit la moindre élévation thermique pendant les 5 jours que dura le traitement par le Sul-

fathiazol. Ceci ne signifie pas qu'aucun de ces sujets n'ait pas été contaminé. Il nous semble, au contraire, qu'étant donné que ces sujets avaient approché le malade sans prendre de précautions particulières, il est très vraisemblable, que certains d'entre eux avaient été contaminés. Nous attribuons ce « silence » thermique à la précocité de l'intervention prophylactique, qui n'a pas laissé au b. de YERSIN le temps de progresser dans l'organisme. En effet, le diagnostic de peste pulmonaire fut posé par nous vers 11 heures du matin. A deux heures de l'après-midi, soit 3 heures après le contact nous distribuions les comprimés au personnel ; il s'agit presque d'une expérience de laboratoire, et qui rappelle les cobayes dont il est fait état dans le rapport annuel de l'Institut Pasteur de Tananarive (1939) et que nous avons mentionnés plus haut.

Ces quelques considérations sur la prophylaxie de la peste pulmonaire nécessiteraient que des travaux soient faits sur cette question, et, en particulier, l'injection systématique au cobaye de la salive des sujets contacts, afin, d'une part, d'étudier l'évolution de la vitalité du bacille sous l'influence de la Sulfathiazol-prophylaxie, et, d'autre part, l'existence *de cracheurs sains de bacilles,* auxquels il a été fait allusion plus haut, et dont l'isolement, évidemment, devrait être prolongé. Enfin l'apparition du Sulfathiazol fait naître un léger espoir sur la possibilité d'obtenir des résultats dans les formes scepticémiques d'emblée de la maladie 14. En effet, et malgré l'opinion de JAUBERT et MOTZ (Pr. méd.

13 Septembre 1939) selon laquelle les sulfamidés sont dépourvus d'action dans les septicémies en général, nous ne saurions oublier les brillants résultats obtenus expérimentalement par Sokhey et Dikshit, dans la septicémie pesteuse de la souris blanche, que nous avons rapportés plus haut.

Conclusion

Quelle est la valeur de la méthode que nous préconisons tant au point de vue thérapeutique que prophylactique ?

Notre expérience clinique est beaucoup trop restreinte pour que nous puissions porter dès maintenant un jugement sur la valeur médicale de cette méthode. Le sérum actuellement encore doit donc rester, dans l'esprit de tous, l'arme la plus efficace que nous possédions contre la peste.

Néanmoins, les travaux de Durand, de Tunis, sur la peste du rat et de la souris, les travaux faits à Madagascar que nous avons rapportés, le travail expérimental de Sokhey et Dikshit, les succès que nous avons nous-même obtenus sur la peste humaine, (notre expérience de prophylaxie, en particulier, semblant confirmer la valeur de cette méthode déjà utilisée à Madagascar) autant de documents, de faits nouveaux qui nous donnent à penser qu'un avenir prochain verra, ici aussi, la chimio-thérapie prendre progressivement sa place à côté des méthodes biologiques (sérothérapie - bactériophagothérapie). Aussi bien ce produit nous parait doué d'une efficacité certaine. Il semble agir directement sur le bacille, en dehors de tout phénomène de phagocytose. Il est heureux pour nous

que nous le possédions. Pouvons-nous oublier, en effet, l'exemple du sérum antiméningococcique, dont la défaillance, depuis 1916, allait en s'aggravant ? A la constance de l'efficacité d'un produit chimiothérapique, on doit, en effet, opposer toutes les variantes dont dépend la qualité d'un sérum thérapeutique : Souches microbiennes dont le pouvoir antigénique peut être différent, chevaux dont l'organisme donne naissance à une richesse plus ou moins grande d'anticorps. Surtout, on doit opposer la capacité de production en sérum, fatalement limitée, d'un Institut Pasteur, à la capacité quasi illimitée d'une grande usine de produits chimiques ; et personne ne niera que ce facteur de quantité puisse acquérir, en période épidémique, une importance capitale.

La chimio-thérapie de la peste par le Sulfathiazol offrirait encore, dans la pratique, deux avantages sur le sérum, et qui méritent qu'on s'y arrête:

1° Sa simplicité — Plus de stérilisation, de seringues, pas ou peu d'ampoules fragiles à recevoir, et à conserver en glacière. La simple administration de comprimés, aussi bien pour le traitement que pour la prophylaxie dans les lazarets. Et, dans ce dernier cas, on évite l'inconvénient des accidents sériques.

2° Son bas prix de revient. Nous avons calculé le prix de la première *journée* de traitement d'un de nos pesteux traité par le sérum, et ayant reçu la dose de 300 cc., d'une part, et le prix de revient du *traitement tout entier* du cas n° 2 celui qui reçut

la plus forte dose globale de Sulfathiazol, soit 146,50 grammes.

Nous avons trouvé que la seule journée du pesteux traité au sérum avait coûté nettement plus cher que le traitement tout entier de notre cas n° 2.

Tels seraient les avantages *matériels* de la chimiothérapie sur la séro-thérapie, si des travaux ultérieurs prouvaient effectivement que sa valeur *médicale* est comparable à celle du sérum de Yersin, qui a déjà sauvé tant de milliers de vies humaines.

C'est énoncer une vérité première que dire que plus on possède d'armes contre une bactérie, mieux on est armé contre elle. Et si, plus haut, nous avons évoqué l'exemple du sérum antiméningococcique, nous devons, d'autre part ne pas oublier l'existence de sulfamido-résistances où, par conséquent, le sérum retrouverait toujours ses indications impérieuses.

Nous souhaitons que ce modeste travail en fasse naître d'autres, qui, confirmant et infirmant notre thèse, contribueront en tout cas à mettre au point un des chapitres les plus importants de la thérapeutique des maladies infectieuses.

Bibliographie

En raison des circonstances, nous n'avons pu réunir sur la question de la thérapeutique de la peste humaine par les sulfamidés qu'une documentation très restreinte. Nous nous en excusons.

CARMAN J.A.E. — Afr. Méd. Journ. Février 1938, p. 362.

VINE R. S. — Journ. R. Army. Méd. Corps. Décembre 1938, page 362.

DURAND (Paul). — Action du Dagénan dans l'infection pesteuse. — *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*. . . N° 1, Mars 1939. pages 96 - 106.
C'est dans ce travail que nous avons trouvé l'analyse du travail de H. SCHUTZE, déjà mentionné.

Extrait du Rapport annuel de l'Institut Pasteur de Tananarive (1939) :

Déductions tirées des premiers essais de traitement de la peste par les corps sulfamidés.

SOKHEY et DIKSHIT. — Sulfathiazol in bubonic plague. *The Lancet* n° 1 8/6/1940, page 1040.

VU :

Le Président de Thèse, — *Le Doyen,*

LEBON. — LEBON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

ALGER, le 24 Février 1942.

Le Recteur,

HARDY.

TABLE DES MATIERES

PAGES

Introduction 19

CHAPITRE PREMIER

Etat actuel de la question.

I. - Le sérum antipesteux. 23
II. - Le Bactériophage 25
III. - Les Sulfamidés 27
IV. - Conclusion 40

CHAPITRE II.

Epidémiologie.

Epidémiologie 45

CHAPITRE III.

Observations cliniques.

Cas n° 1 53
Cas n° 2 59
Cas n° 3 67
Cas n° 4 71
Cas n° 5 76

CHAPITRE IV.

Déductions thérapeutiques et prophylactiques.

Déductions thérapeutiques et prophylactiques 89

CONCLUSION

Conclusion 99

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie 103